

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BENSIMON Gérard

Né le 24 Juin 1945 - PARIS

164

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA

MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD

Président : M. J. BERNARD, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BENSIMON Gérard

Né le 24 Juin 1945 - PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA

MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD

Président : M. J. BERNARD, Professeur

THESE

DOCTORAT EN MÉDECINE

LEONARD GILLES
MÉDECIN



CONTRIBUTION À L'ÉTUDE

DE LA

MALADIE DE MINOWSKI-GOURGAND

Présenté et J. BERNARD BOUVER

A la mémoire de ma grand'mère

A mes parents

qui m'ont apporté leur maximum

Mes remerciements les plus vifs au
Professeur J. BERNARD
Président de cette thèse,

qui, depuis plusieurs années, a su m'intéresser
à l'hématologie.

INTRODUCTION

La sphérocytose héréditaire ou maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, encore appelée jaunisse acholurique, est l'anémie congénitale par tare corpusculaire, la plus répandue en France et en Europe du Nord.

Elle représente, en effet, 65 % des maladies hémolytiques et 80 % des maladies hémolytiques congénitales, ceci pour la France.

Bien que ce soit, comme on vient de le dire, une maladie décrite essentiellement en Europe, on en a décrit des cas chez certains noirs Africains, certains Bantous, chez des Polynésiens et chez des Egyptiens.

Sachant qu'elle était primitivement limitée au Caucase, on assiste donc actuellement à un développement de la topologie de l'affection.

A une époque, la jaunisse acholurique était divisée en deux formes, la forme congénitale familiale de MINKOWSKI et CHAUFFARD et la forme acquise de HAYEM et WIDAL.

Le point de vue de ce temps était que la forme acquise ne représentait qu'une forme congénitale passée sous silence durant les premières années de la vie.

En effet, même avant l'existence de tests diagnostics spécifiques, la littérature (DAVIDSON, FULLERTON, FOWLER) a montré clairement que la maladie pouvait passer inaperçue pendant la jeunesse et n'être diagnostiquée qu'à l'âge adulte. Néanmoins, la majorité de ces cas, soi-disant acquis, forme une entité à part.

Le MINKOWSKI reste tout de même une maladie peu fréquente. Elle touche également les deux sexes et peut être transmise également par les deux sexes. Sa transmission est mendelienne, autosomiale et dominante. Mais il est certain que tous les enfants d'une même famille ne sont pas atteints.

VAUGHAN (1936) rapporte un cas, où l'examen des deux parents était normal, mais où l'examen de l'oncle et de la tante a mis en évidence une fragilité osmotique augmentée. Le gène est donc resté inapparent pendant 3 ou 4 générations.

CARMUTHERS (1960) décrit une famille comprenant 9 cas de sphérocytose asymptomatique en 3 générations.

Il existe, sans aucun doute, d'importantes variations d'un malade à l'autre et certains cas, même, ne présentent pas d'anomalies détectables par les méthodes diagnostiques actuelles.

L'étude suivante, portant sur 150 dossiers colligés à SAINT LOUIS, ne peut être exhaustive. Elle a pour but principal de faire le point sur la clinique, le laboratoire et le traitement de la maladie. Nous verrons donc successivement en première partie, un rappel historique, clinique, biologique et thérapeutique de la maladie, et en seconde partie, après un rappel sur la période néo-opératoire, nous insisterons plus particulièrement sur quelques points intéressant les manifestations post-opératoires.

lère PARTIE

A - HISTORIQUE

C'est en 1871 que VAULOIR et MASIUS firent pour la première fois la description de la microcythémie. Il faut ensuite rappeler les observations de LEGENDRE en 1897, de HAYEM en 1898, qu'ils avaient appelées : ictère chronique splénomégalique.

C'est en 1900 que MINKOWSKI décrit l'ictère chronique héréditaire avec splénomégalie et urobilinurie ; il trouve la signification réelle de l'ictère et signale l'existence dans l'épithélium rénal d'un pigment ferrugineux d'origine hématique.

C'est la même année que GILBERT, CASTEIGNE et LEREBoullet publient la première observation française.

La maladie a longtemps été considérée comme une affection hépato-splénique, mais on reconnaît rapidement son caractère d'hémo-pathie.

A partir de là, de nombreux travaux ont été faits et c'est par étapes que sont mis en évidence les différents symptômes cliniques et biologiques de la maladie.

Ainsi, CHAUFFARD, en 1907, met en évidence la fragilité globulaire en solution saline et, un peu plus tard, VAQUEZ rend compte de la microsphérocytose et FISSINGER de la réticulocytose.

Il faut signaler aussi les travaux de GÄNSLEN qui rend compte des malformations osseuses et des ulcères de jambe, ceux de NAEGELI : anémie hémolitique constitutionnelle, en 1932, ceux de CAMPBELL : jaunisse acholénique en 1925, ceux de KRUMBHAAR : ictère sphérocytaire, en 1936 et les travaux de DACIE sur les anémies hémolitiques familiales, en 1943.

HAWKSLEY reconnut la maladie chez un enfant de 36 heures et STANEY, DIAMOND et SHAPIRO ont récemment étudié les manifestations de la maladie durant la période néonatale et durant l'enfance.

Les anomalies du métabolisme érythrocytaire ont été longuement étudiées par YOUNG et PRANKRED à l'aide de phosphore radio-actif P32.

MOTULSKY décrit une sphérocytose semblable à celle de l'homme chez la jeune souris.

Les formes cliniques, batardes ou incomplètes, en particulier anictériques, sont décrites par DEBRE, LAMY et ses collaborateurs en 1936 et ils instaurent alors le terme de maladie hémolytique préféré à celui d'ictère hémolytique. Ils signalent des troubles du développement chez l'enfant et affirment le caractère génotypique de la maladie et sa transmission suivant les lois de MENDEL.

Sur le plan thérapeutique, c'est dans les années 1911, 1913, que MICHELI, WINTER, GILBERT et FIESSINGER contribuent à instaurer le seul traitement efficace : la splénectomie.

B - ETUDE CLINIQUE

Communément, les premiers symptômes de la maladie sont notés durant la première décade de la vie et le malade vient consulter son médecin pour une exacerbation des symptômes, souvent associée à une maladie infectieuse intercurrente.

Mais souvent, les troubles sont chroniques, les signes confus et ce n'est qu'au décours d'une enquête familiale serrée, entreprise à l'occasion de la découverte de la maladie chez un parent proche, que le diagnostic sera porté, plus fréquemment biologique que clinique. On connaît des cas restés inaperçus jusqu'à l'âge de 81 ans.

1 - L'ictère est le symptôme le plus fréquent de la maladie et CHAUFFARD décrivait ses patients comme, plus ictériques que malades.

Il est habituellement peu intense, responsable d'une légère coloration de la peau ou se résumant à un sub-ictère conjonctival mais il est variable et augmente souvent d'intensité après des exercices prolongés, une exposition au froid ou même un travail intellectuel. Ainsi, il devient plus notoire l'hiver et n'importe quelle maladie intercurrente spécialement infectieuse est à même d'y amener un paroxysme.

Il n'est en règle pas accompagné de prurit, d'arthralgie ou de brachycardie, tous signes associés normalement à une rétention biliaire - sauf si la maladie est compliquée par la formation de calculs biliaires.

En fait, l'intensité de l'ictère est bien plus fonction de la capacité du foie à conjuguer la bilirubine indirecte que du degré de l'hémolyse en lui-même.

A noter de plus et qui va de pair, l'augmentation très importante de stercobilinogène fécal qui peut aller jusqu'à 2 à 300 mg pour 100 g

d'hémoglobine circulante par 24 heures, la normale étant de 20 à 30 mg.

2 - A côté de l'ictère, le signe clinique le plus fréquent est la splénomégalie

La plupart des cas, la rate est palpée comme une tumeur, dure, qui atteint 2 à 3 travers de doigt en dessous du gril costal. Rarement l'ombilic et encore plus rarement la fosse iliaque gauche évoquant alors, au premier abord, le diagnostic de leucémie myéloïde chronique.

La taille de la rate varie chez le même malade d'une période à l'autre, en particulier chez les sujets jeunes.

Celle-ci est normalement de consistance ferme et il n'existe que rarement une péricapsulite.

Il n'y a pas d'hépatomégalie usuelle, celle-ci n'étant retrouvée qu'au moment des crises d'hémolyse aigue.

Il n'y a pas non plus de manifestations cirrhotiques et le foie, en fait, n'a qu'un rôle passif dans la pathogénie de la maladie qui est, encore une fois, de recevoir, conjuguer et éliminer ce qu'il peut du trop plein de bilirubine.

3 - L'obstruction des voies biliaires, due, soit à la formation de calculs pigmentaires, soit à l'accumulation de bile épaisse, est une complication fréquente du sujet jeune.

Nous reviendrons plus loin sur ce problème biliaire, mais disons dès à présent qu'il est cause de douleurs et d'hépatomégalie, est variable et peut être spontanément résolutif. Cependant, la douleur peut être si importante que des malades ont été opérés pour cholécystite sans diagnostic étiologique, celui-ci n'intervenant que plus tard.

4 - Quelquefois, le malade se présente avec des ulcères de jambe, ne réagissant à aucun traitement. Leur étiologie n'est pas claire mais ils disparaissent après splénectomie et ne rechutent que très rarement.

Des malformations osseuses, similaires à celles observées dans la thalassémie majeure de COOLEY ou dans la drépanocytose, ont été observées mais bien moins fréquemment que dans chacune des deux précédentes.

D'autres anomalies congénitales ont été décrites mais sont extrêmement rares : malformation de la cloison nasale, bec de lièvre, microphthalmie, protrusion bulbaire, difformités auriculaires, prognathie, brachydactylie et cardiopathie congénitale. Ce ne sont en fait que des cas isolés que l'on ne peut statistiquement inclure dans un tableau clinique de sphérocytose héréditaire.

5 - Enfin, alors que chez certains patients la maladie restera longtemps à un stade chronique, d'autres se présenteront et présenteront, plus ou moins fréquemment, des crises aiguës d'hémolyse.

Celles-ci semblent souvent survenir au décours d'une maladie infectieuse, d'un effort physique ou intellectuel. Comme on l'a déjà vu, une exposition au froid peut déclencher une crise. Le patient devient alors fiévreux, plus ictérique qu'avant et peut se plaindre de douleurs abdominales sévères pouvant même évoquer une urgence chirurgicale.

A l'examen, on peut noter une augmentation du volume de la splénomégalie pré-existante ou simplement une splénomégalie si celle-ci n'était pas connue, et souvent une hépatomégalie. L'anémie est alors très importante ainsi que la stercobilinogène fécal et urobilinurie.

Des manifestations plus spectaculaires peuvent survenir telles que : convulsions, rythme de CHEYNE-STOKES et coma, mais elles sont très rares.

Par contre, le classique syndrome neuro anémique est souvent retrouvé avec céphalées et vertiges.

La crise est en règle spontanément résolutive en 3 à 4 semaines mais des transfusions seront souvent impératives et des cas de mort ont été décrits par anémie sévère, d'autant plus qu'un autre facteur a été récemment reconnu comme venant aggraver les conséquences de l'hémolyse : les crises dites hémolytiques sont accompagnées de phénomènes pseudo-aplasiques et en tous cas d'hypocavité médullaire.

C - ETUDE BIOLOGIQUE

1 - Les modifications sanguines

- a - Les globules rouges apparaissent au microscope plus foncés que normal et plus petits.

CHENEY trouve un diamètre moyen d'environ 6,2 microns. Les microcytes cependant n'ont pas un volume moyen très diminué car, s'ils sont plus petits en diamètre, ils sont aussi plus épais.

L'épaisseur moyenne du globule rouge est augmentée et le rapport diamètre/épaisseur, qui est un meilleur signe de sphérocytose héréditaire que l'un des deux pris séparément, est diminué.

La courbe de distribution des globules rouges montre un important déplacement vers la gauche, bien que, dans presque tous les cas, on puisse observer un petit pic à droite, dû à la réticulocytose importante. En effet, en règle, les réticulocytes ne sont pas touchés par la microcythémie avant d'être matures.

La numération globulaire moyenne, pour un cas ordinaire, est d'environ 3,5 M/mm³, avec des possibilités de variation importante, en plus ou en moins, surtout lors d'une crise aiguë.

La concentration globulaire moyenne en hémoglobine est normale et chez l'adulte on peut même assister à l'instauration d'une macrocytose à la place de la microcytose caractéristique.

Ceci arrive plus fréquemment au décours des crises c'est-à-dire en période d'intense régénération sanguine, quand la numération est basse et que les réticulocytes sont très élevés.

La poïkilocytose n'est pas de règle mais l'amisocytose est bien sûr importante.

La lame de sang, en période active de la maladie est typique : 20 à 30 % de sphérocytes.

La présence de normoblastes est classique, surtout en fin de crise.

De plus, on trouve fréquemment des débris nucléaire, type corps de JOLLY ou anneaux de CABOT.

On peut rencontrer un taux élevé de sidérocytes surtout après splénectomie.

b - La numération blanche et la formule sont normales. On peut assister aussi souvent à une myélémie en post-crise. Les plaquettes sont en règle normales bien que l'on ait récemment décrit des anomalies touchant les plaquettes des malades atteints de Minkowski, dans environ 20 à 25 % des cas. Les anomalies portent en particulier sur l'aggrégabilité des plaquettes et le pouvoir aggrégant du sérum. On ne peut à l'heure actuelle savoir si cela est dû soit à un effet de la maladie : inhibition de l'aggrégation par présence d'ADP en petite quantité due à l'hémolyse, soit à la tare génétique elle-même qui alors ne touchera plus seulement le GR mais une cellule plus haut située dans la ligne de différenciation médullaire.

Les réticulocytes sont constamment élevés, aux alentours de 3 à 400.000/mm³, aux environs donc de 10 %, mais peuvent atteindre les taux importants de 30, 40 et même 70 %.

c - La bilirubine circulante est bien sûr élevée et la réaction de VAN DEN BERG est de type indirecte : bilirubine libre.

Quelquefois le taux de bilirubine est normal ou proche de la normale et l'on considère alors que l'activité hépatique est suffisante pour conjuguer et éliminer le surplus de bilirubine.

Le temps de saignement et le temps de coagulation ne sont en

règle pas affectés bien que l'on ait relevé dans d'assez nombreux cas un déficit en facteurs hépato-formés de la coagulation : le V, le VII, le X et le IX, déficits associés à une hypocholestérolémie aux environs de 1 g à 1,1 g, troubles corrigés ensemble après splénectomie dans 50 % des cas. On sait doré et déjà qu'il est fréquent de rencontrer une hypocholestérolémie au cours des syndromes hémolytiques. On n'en connaît pas à ce jour la pathogénie, de même qu'il n'est pas difficile d'interpréter la cause des déficits en facteurs plasmatique de la coagulation.

d - Fragilité osmotique des globules rouges

Il s'agit là d'une propriété caractéristique des globules rouges de MINKOWSKI-CHAUFFARD : l'augmentation de leur fragilité en solution saline.

Les globules rouges normaux, en solution saline hypotonique, n'hémolysent pas avant que la concentration ne soit aux environs de 4,5 pour mille et l'hémolyse complète est observée à 3 pour mille.

Dans la sphérocytose héréditaire, l'hémolyse débute en moyenne à 6 pour mille, pouvant atteindre 7,5 ou 8 pour mille et est complète à 4,5 ou 4 pour mille. (Voir figure 1 page 14).

En fait, il est fréquent que le test ne soit pas aussi concluant et qu'il soit alors nécessaire de faire apparaître sur la courbe de petites variations par rapport à la normale, en particulier des traces d'hémolyse dans les concentrations supérieures.

Ceci est vrai surtout dans les cas d'enquêtes familiales, chez les parents ne présentant que peu de signes, chez qui l'on recherche la tare transmise.

La diminution de la résistance osmotique peut varier d'une fois à l'autre chez un même malade et son degré ne préjuge pas de la gravité de la maladie, non plus qu'il ne varie avec l'ictère, l'anémie et la splénomégalie.

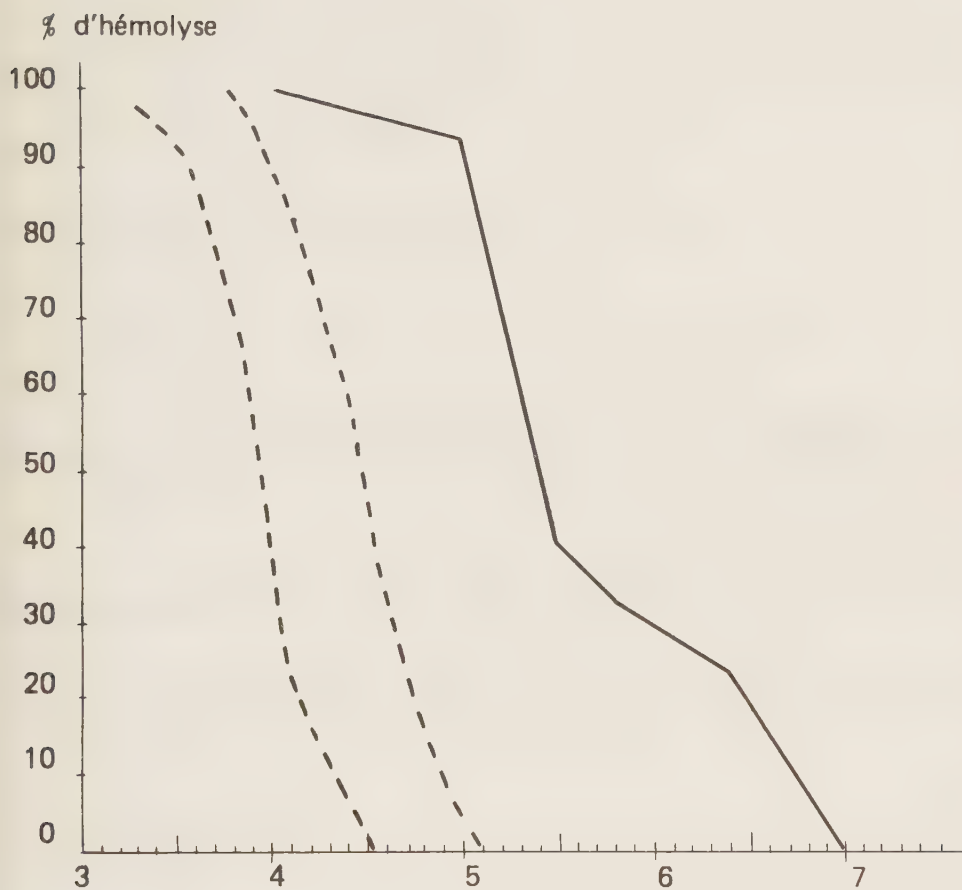


Fig. I Fragilité osmotique

----- limites normales
—— Minkowski

e - Auto hémolyse

Du sang normal mis à incuber à 37° n'hémolyse que très peu : trace d'hémolyse en 24 H et moins de 5 % en 48 H, alors que des globules rouges de sphérocytose héréditaire mis dans les mêmes conditions d'auto-hémolyse se détruisent à un rythme beaucoup plus rapide : 5 à 10 % en 24 H et 50 % ou plus de 48 H.

Cette autohémolyse est corrigée de façon partielle par l'addition dans l'incubat de glucose et surtout d'A.T.P.

2 - Les urines et les selles

Les urines ne contiennent en règle pas de sels ni de pigments biliaires par contre, on y trouve un taux élevé d'urobilinogène et d'uroérythrine.

Elles sont de ce fait plus foncées qu'à la normale mais on n'assiste que rarement à des crises d'hémoglobilinurie (temps froid).

Les selles, comme nous l'avons déjà vu, présentent un taux élevé de stercobilinogène, de 5 à 10 fois la normale.

3 - La moelle osseuse

La ponction sternale montre qu'une manière constante et quasi constante, une activité érythropoïétique intense allant jusqu'à 30 ou 50 % des éléments figurés de la lame.

Parmi ces éléments de la lignée rouge, on observe le plus fréquemment un pourcentage élevé de proérythroblastes et d'érythroblastes basophiles.

LEIBETSEDER avait longuement étudié l'érythropoïèse dans la sphérocytose héréditaire de l'enfant et considérait alors que dans la moelle normale il existe 5 stades de maturation avec 5 mitoses réductionnelles, dans la phérocytose, il s'interpose un stade de multiplication additionnel, avec mitose homoplastique.

D'autre part, comme il a déjà été cité, des phases d'aplasie, portant sur les 3 lignées, rouge, blanche et plaquettaire, peuvent intervenir, en début de crise, avec leucopénie et thrombopénie, venant aggraver l'anémie proprement dite par hémolyse.

4 - Enfin, c'est actuellement par des méthodes isotopiques que le diagnostic sera confirmé. Calcul isotopique de l'hématocrite mais surtout :

- diminution de la durée de vie des hématies ou plus exactement de leur $1/2$ vie : T_{50} .
- comptage extrême et localisation de la séquestration en règle uniquement splénique, ce qui permet d'envisager le traitement d'une façon rationnelle ou bien découverte d'un autre lieu de séquestration (hépatique par exemple), ce qui contre-indique l'intervention ou découverte de rates accessoires pré-existantes à l'intervention.

D - TRAITEMENT

TIDESTON, en 1923, écrivait : "dans la forme congénitale de l'ictère hémolytique, on peut espérer une rémission durable par **splénectomie**".

Indications de la splénectomie

Il est de nos jours communément admis que l'on doit enlever la rate de tout malade souffrant de sphérocytose héréditaire avec anémie chronique, ictère ou subictère continuuel, etc...

Les résultats de l'intervention, d'une part et le taux de mortalité post-opératoire, d'autre part, font que l'opération devrait être pratiquée chez tous les malades, à l'exception des cas bien compensés ou asymptomatiques.

Cependant, l'intervention doit être, dans la mesure du possible retardée chez le jeune enfant. On pense actuellement que 4 à 5 ans d'âge est une bonne date et un minimum.

On sait, en effet, que la splénectomie pratiquée chez l'enfant trop jeune peut avoir des conséquences catastrophiques car il devient alors plus sensible aux infections de toutes sortes, qu'un autre enfant ou qu'un adulte.

Malgré cela, si l'hémolyse est trop importante et qu'en plus de toutes les conséquences que cela entraîne, il est nécessaire de pratiquer des transfusions fréquentes et répétées, il semble alors indiqué de faire passer le risque infectieux post-opératoire au second plan et de décider la splénectomie.

De plus, si on laisse de côté le problème infectieux, on a de bonnes raisons de penser que la splénectomie doit être pratiquée le plus tôt possible.

En effet, plus on laissera évoluer l'hémolyse et se prolonger ses effets, plus grandes seront les chances de voir se développer une complication comme, par exemple, la formation de calculs biliaires sans parler des possibilités d'un retard staturo-pondéral ou d'un retard scolaire.

Echec de la splénectomie

Il est de temps en temps publié un article ou l'on décrit un malade atteint de sphérocytose héréditaire ou supposé tel, chez qui la splénectomie s'est soldée par un échec.

Trois hypothèses sont alors possibles :

- malade souffrant d'anémie hémolytique non sphérocytaire. Il est maintenant connu qu'il existe d'autres anémies hémolytiques congénitales qui diffèrent fondamentalement de la sphérocytose héréditaire mais que l'on a confondues avec elle dans le passé.
- malade atteint d'anémie hémolytique acquise chez qui le tableau sanguin périphérique peut être très proche de celui de la sphérocytose héréditaire.
- malade souffrant effectivement de sphérocytose héréditaire et pour lequel la seule explication est l'existence de rates surnuméraires et accessoires, non reconnues à l'intervention ou se développant ultérieurement en position anatomique aberrante.

IIème PARTIE

A - LA SPLENECTOMIE ET SES PROBLEMES CHIRURGICAUX

Sans entrer dans des détails d'ordre purement chirurgical, il est bon, néanmoins, de rappeler quelques modalités techniques ayant trait à la dite intervention qui est actuellement très bien codifiée, simple et se justifiant d'elle-même, tant par la qualité des résultats obtenus que par le peu de risques per et post-opératoires qu'elle comporte.

La préparation du malade ne présente aucune particularité, si ce n'est que l'on choisira de préférence, d'intervenir en dehors d'une période de déglobulisation. D'autre part, les troubles biologiques signalés plus haut, portant sur l'hémostase primaire et sur la coagulation, n'ont jamais retenti sur la coagulation clinique, c'est-à-dire que par elles-mêmes, ces anomalies ne peuvent, en aucun cas, être à l'origine de saignements per ou post-opératoires.

La splénectomie sera pratiquée dans tous les cas par laparotomie médiane sus-ombilicale, quel que soit le volume de la rate, car ce type d'intervention permet d'y associer le traitement simultané d'une éventuelle lithiase biliaire.

Les rares difficultés rencontrées peuvent être dues soit au volume de la rate, soit à des adhérences soit à la brièveté des mésos.

Chez l'enfant, par exemple, le poids de la rate excède rarement 500 grammes : 12 % des cas et 3 % seulement ont une rate dépassant 1 kg. Les adhérences n'existent que dans 10 % des cas et sont le plus souvent des adhérences lâches, faciles à libérer.

Au total, ces rates de MINKOWSKI sont en règle générale faciles à enlever, ce qui explique bien la bénignité habituelle des suites opératoires, dont la surveillance est facilitée par le drainage.

Il faut rappeler encore qu'il existe dans 20 % des cas environ, des rates surnuméraires dont la taille varie de celle d'une lentille à celle d'une prune, dont il est impératif de pratiquer l'exérèse. Elles sont habituellement situées au niveau du hile splénique ou de l'épilon gastrosplénique, près de la queue du pancréas ou vers l'angle gauche du colon.

Le problème de la lithiase biliaire est assez particulier et est retrouvé dans une proportion d'environ 1/3 des cas de MINKOWSKI. Mais ce n'est pas une complication exclusivement réservée à la sphérocytose héréditaire : on en a décrit dans d'autres anémies hémolytiques mais avec une fréquence moindre. Elle atteint plus facilement l'adulte puisque 1/3 seulement des moins de 20 ans sont porteurs d'une lithiase, alors qu'ils représentent la moitié des malades splénectomisés.

Par contre, la répartition suivant le sexe se fait à 50 %, contrairement à ce que l'on a l'habitude de voir dans une population sans tare hématologique où la lithiase prédomine chez la femme.

La palpation de la vésicule biliaire et des voies biliaires en per-opératoire, doit être systématique et minutieuse car, bien souvent, le chirurgien retrouve une lithiase qui avait été écartée à la vue de la cholécystographie ou réfute son existence diagnostiquée radiologiquement.

Les lésions associées constituant une lithiase biliaire compliquée sont rares mais on a décrit des réactions inflammatoires très importantes, avec fistules cholécysto-choledociennes ou cholécysto-duodénales accompagnées d'une sténose pylorique totale imposant la gastrectomie associée.

On peut aussi voir des lithiases cholédociennes diagnostiquées soit par biligraphie pré-opératoire, soit par cholangiographie per-opératoire, dont le traitement peut aller jusqu'à la sphinctérectomie.

Les suites opératoires sont invariablement bonnes ; en effet, on a décrit très rarement une hyperthermie importante avec collapsus, en période post-opératoire. Ce syndrome n'était, en fait, dû qu'à une péritonite aiguë développée dans les 48 H suivant l'intervention et qui n'a pas de rapport avec le fait qu'il s'agisse d'une splénectomie ou d'une appendicectomie, par exemple.

La surveillance et les précautions à prendre à la suite de l'intervention sont celles habituellement pratiquées : arrêt des perfusions intra-veineuses dès le lendemain, réalimentation reprise dès le rétablissement du transit, drain oté au 3ème jour.

L'administration d'une antibiothérapie à titre systématique, semble, à l'heure actuelle, superflue et ne se justifie que dans les cas bien précis :

- enfant très jeune avec risque infectieux post-opératoire certain,
- splénectomie difficile ce qui est rare dans le MINKOWSKI-CHAUFFARD,
- intervention simultanée sur des voies biliaires infectées.

Beaucoup de discussions eurent aussi lieu au sujet de l'adjonction d'un traitement anti-coagulant justifié par le développement de complications thromboémoliques secondaires à une augmentation importante du chiffre des plaquettes.

En fait, certaines de ces complications se sont produites sous traitement anti-coagulant, certains malades ayant un taux de plaquettes n'exédant pas 500.000 ont fait des complications thrombo-emboliques et certains malades présentant des plaquettes très élevées n'ont pas fait de telles complications.

L'attitude actuelle est donc la suivante :

- Surveillance bi-hebdomadaire des plaquettes pendant une période d'environ 3 semaines,
- Abstention thérapeutique chez l'enfant, quel que soit le chiffre des plaquettes,
- Si ce chiffre, chez l'adulte, dépasse 1 million, étude complète de l'hémostase et discussion de la nécessité d'un anti-coagulant ou d'un anti-agrégant plaquettaire.

B - CONSEQUENCES DE LA SPLENECTOMIE

On sait que les résultats cliniques de la splénectomie sont presque invariablement, sinon invariablement excellents.

Néanmoins, les signes hématologiques ne disparaissent pas entièrement et il se produit un certain nombre de changements importants.

Nous allons faire l'analyse plus détaillée de quelques unes de ces modifications.

1 - Durée de vie des cellules rouges après splénectomie

De nombreuses études isotopiques pratiquées comparativement ont montré que la durée de vie des globules rouges était considérablement augmentée après splénectomie dans le MINKOWSKI-CHAUFFARD. (Voir figure II p. 26).

On s'aperçut facilement que si la durée de vie des hématies était effectivement augmentée dans une proportion appréciable, celle-ci n'était du moins pas complètement corrigée à distance de la splénectomie.

Par contre, il est très possible, dans les jours suivant l'intervention d'assister à un retour total à la normale. Ceci s'explique facilement par la réponse érythropoïétique intense suivant immédiatement l'opération en raison du chiffre important d'hématies perdues à l'occasion de l'intervention ; on est donc en présence d'un sang composé d'un pourcentage élevé de cellules jeunes ce qui fausse en quelque sorte, le calcul de la durée de vie moyenne.

D'autre part, des expériences de transfusions ont été pratiquées de nombreuses fois. Si l'on transfuse un patient non encore splénectomisé

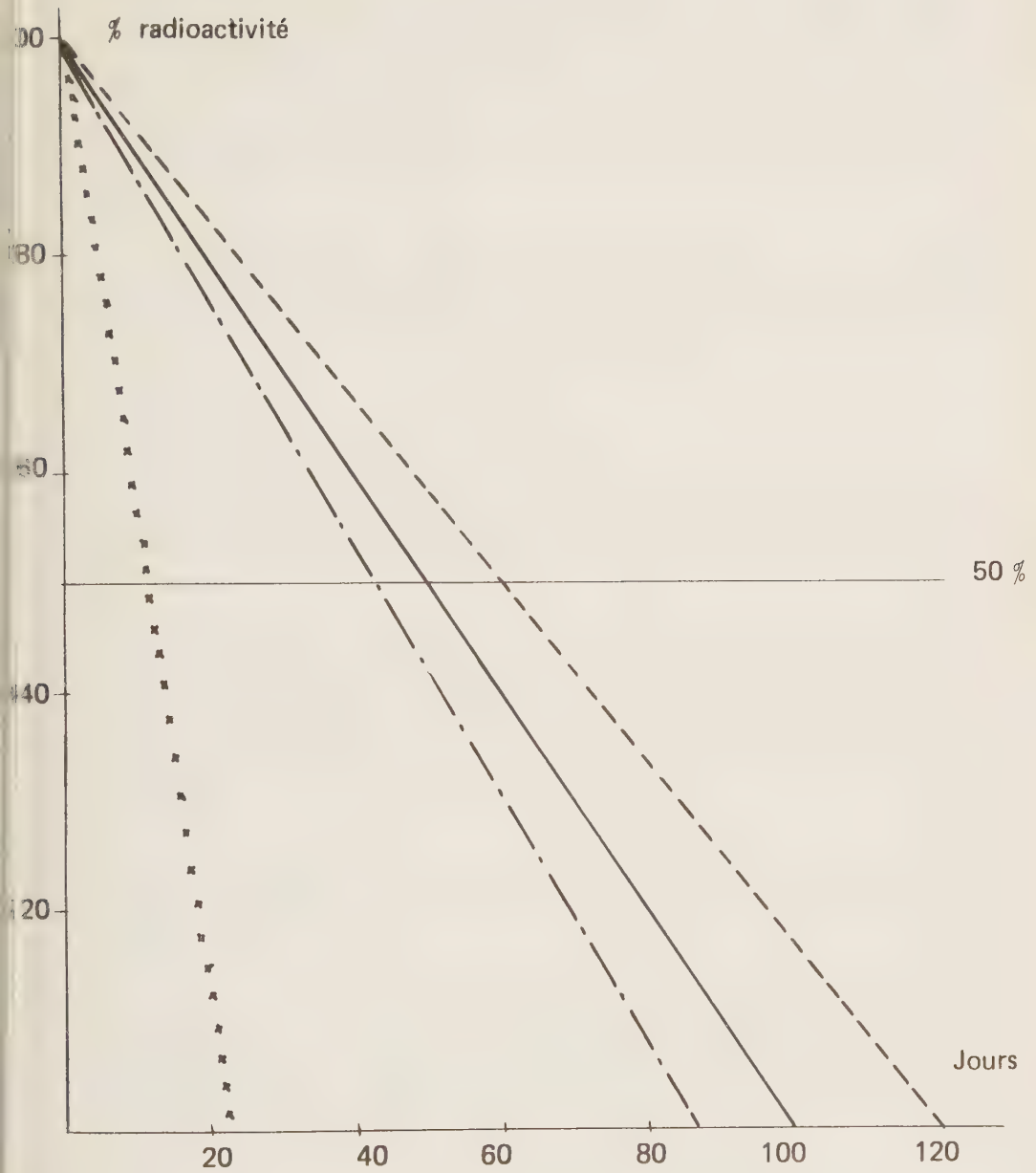


Fig. II Durée de vie des G.R.

- normale
- x x x x x avant splénectomie
- ===== après splénectomie

avec des hématies normales marquées, leur durée de vie sera sensiblement normale et ne sera pas affectée par la splénectomie. Si l'on transfuse des hématies marquées du patient splénectomisé atteint de MINKOWSKI-CHAUFFARD à un homme normal non splénectomisé, la durée de vie des globules rouges, qui semblait proche de la normale, chez notre malade (sphérocytose) revient à des valeurs proches de celles calculées avant sa splénectomie.

Ceci prouve bien ce que l'on sait depuis longtemps : le traitement du MINKOWSKI par splénectomie n'est que palliatif ; en faisant disparaître l'effecteur, on n'en fait pas disparaître pour autant la cause.

2 - Numération globulaire et hémoglobine

De nombreuses études ont aussi été pratiquées tendant à prouver que la numération des globules rouges revenait à la normale après splénectomie.

Il est intéressant de noter que la courbe des cellules rouges après splénectomie passe par un minimum 1 à 2 heures après l'intervention puis augmente progressivement pour atteindre le niveau pré-opératoire en 48 H. La remontée se confirme et aboutit en règle à 5 M/mm³ environ, en 1 mois.

On assiste quelquefois à la survenue d'une polyglobulie transitoire posant les problèmes habituels d'une telle symptomatologie 3 mois après l'intervention.

Quoi qu'il en soit, dans une très grande majorité des cas, les résultats tardifs sont excellents et les numérations globulaires ainsi que le taux d'hémoglobine sont et restent au voisinage de la normale pour le restant de la vie des malades. (Voir figure III page 28).

3 - Les réticulocytes

Il faut signaler à ce sujet que le compte des réticulocytes est difficile à faire en période post-splénectomie immédiate car ils peuvent aisément être confondus avec certaines cellules contenant des débris de

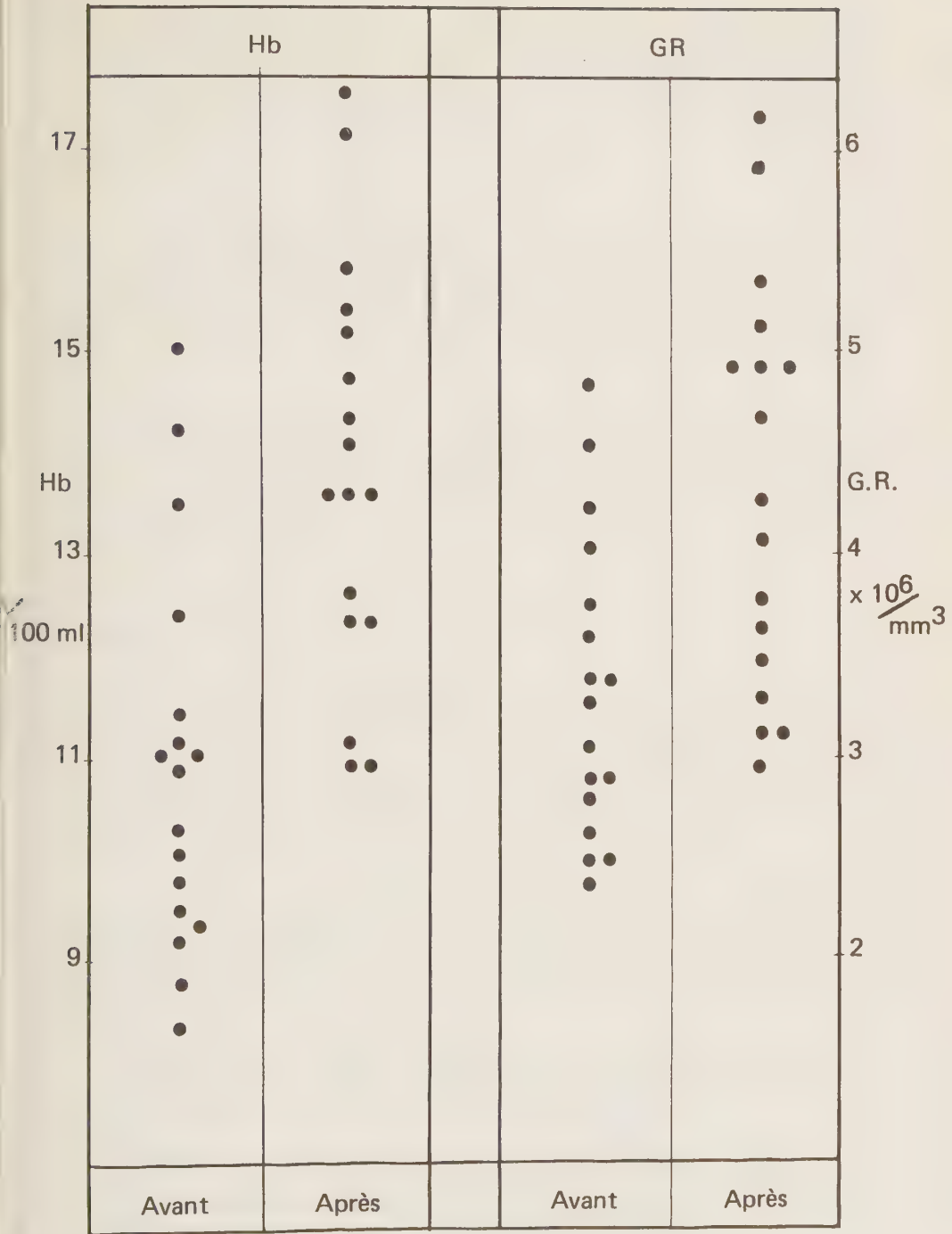


Fig. III Numération et Hb

sidérocytes à type de filaments réticulaires, des corps de PAPPENHEIMER colorés de la même manière. On peut, par ce biais, expliquer le fait que l'on retrouve quelquefois un pourcentage de réticulocytes élevé par rapport à la normale mais néanmoins bien moins grand qu'avant la splénectomie.

De même qu'on assiste immédiatement après la splénectomie à une diminution relative des globules rouges, de même et simultanément, on assistera à une remontée très transitoire des réticulocytes, due à l'érythropoïèse induite par la perte de la masse sanguine au cours de l'intervention.

D'une manière générale, le compte des réticulocytes descend et reste ensuite dans des limites variant entre 1,5 et 3,6 % pour une période de 3 mois à 6 ans après la splénectomie, différence hautement significative. (Voir figure IV page 30).

4 - Morphologie des érythrocytes

Il est communément admis que la microcytose ainsi que la sphérocytose persistent après splénectomie. Ceci est aisément expliqué par le fait que les microcytes sont électivement trappés et piégés dans la rate. Après splénectomie, la persistance de la tare génétique et, bien entendu, l'absence d'effecteur, font que la microcytose ne diminue pas.

On peut de plus observer l'apparition dans le sang périphérique, de globules rouges contenant des corps de JOLLY, un ou deux jours après l'intervention. Ils peuvent encore être retrouvés en petit nombre pour le reste de la vie du patient.

Des sidérocytes peuvent aussi apparaître après splénectomie, au taux moyen de 10 %, disparaissant en quelques semaines.

Par contre, il n'est pas habituel de voir des cellules cibles après splénectomie pour MINKOWSKI-CHAUFFARD, contrairement à ce que l'on observe usuellement après une telle intervention, ceci étant dû, sans doute, à la persistance de la tendance à la sphérocytose.



Fig. IV Réticulocytes

5 - Fragilité osmotique

C'est la manifestation qui a amené le plus d'études en post-splénectomie. Les travaux de MEULENGRACHT en 1922 et de DACIE en 1943 en furent les bases. Plus récemment, il faut souligner ceux de YOUNG, IZZO et PLATZER en 1951 et d'EMERSON en 1954-56.

La plupart des auteurs ont noté, en moyenne, une augmentation modérée de la résistance osmotique après l'intervention, mais rarement un retour à la normale.

Certains travaux ont porté, plus particulièrement, sur la période suivant immédiatement l'acte chirurgical.

Ils montrent que, généralement, la fragilité des globules rouges a tendance à augmenter durant les 48 H suivantes. Ceci a été attribué, pour les 24 premières heures, à la manipulation et à la compression splénique, libérant ainsi des cellules "fragilisées" et pour les 24 H suivantes, à une tendance plus marquée à l'évolution sphérocytaire de ces cellules "fragilisées".

On ne constate donc pas de changements significatifs quant à l'hémolyse initiale dans les 48 premières heures.

Le 3ème jour, le plus souvent, une importante diminution, mesurée sur l'hémolyse initiale et médiane, est notée : ainsi, on passera, par exemple, de 7 p. m. à 5,6 ou 5,5 p. m. et ceci reste constant dans le temps.

Il n'existe pratiquement pas de modifications portant sur l'hémolyse finale où elles sont de l'ordre de $\pm 0,1$ à $0,2$ p. m.

A plus longue échéance, on observe statistiquement une augmentation de la résistance osmotique, portant plus spécialement sur l'hémolyse initiale.

Il reste encore une fois que la rate, inducteur de cellules fragiles, ayant été enlevée, mais la tare persistant, il est normal de constater une amélioration de la fragilité osmotique et non un retour à la normale.

6 - Auto hémolyse

SELWYN et DACIE, en 1954, rapportent que le pourcentage d'auto hémolyse après 48 H d'incubation, sans addition de glucose, était plus que divisé par deux dans une proportion importante de cas.

La moyenne sur 21 patients avant splénectomie est de 28,5 % tandis qu'après splénectomie, chez 12 patients, celle-ci tombe à 14,6 %. (Voir figure V page 33).

7 - Métabolisme des pigments biliaires

La concentration de bilirubine plasmatique tombe de manière significative dans les quelques jours suivant l'intervention. Les différentes statistiques montrent en effet un niveau moyen pratiquement normal : de 1 à 8 mg/l pour certains, de 6 à 11 pour d'autres.

Il en est de même de l'excrétion de l'urobilinogène fécal qui tombe, en moyenne, à 1/10ème de son taux pré-opératoire, devenant ainsi très proche de la normale, compte tenu du contexte hémolytique.

8 - Formule sanguine

Une tendance transitoire à la neutropénie avec lymphocytose et monocytose relative ou absolue est de règle. Mais, il faut noter que ceci n'est pas l'apanage du MINKOWSKI-CHAUFFARD et que de telles modifications sont retrouvées dans des cas de splénectomies de cause totalement différente, par exemple, traumatiques.

9 - Les plaquettes

Il s'agit de l'effet bien souvent le plus spectaculaire biologiquement de la splénectomie. On assiste, en règle, à une élévation importante du chiffre des plaquettes qui, comme nous l'avons déjà vu dans le précédent chapitre, peut amener la survenue de complications thrombo-emboliques.

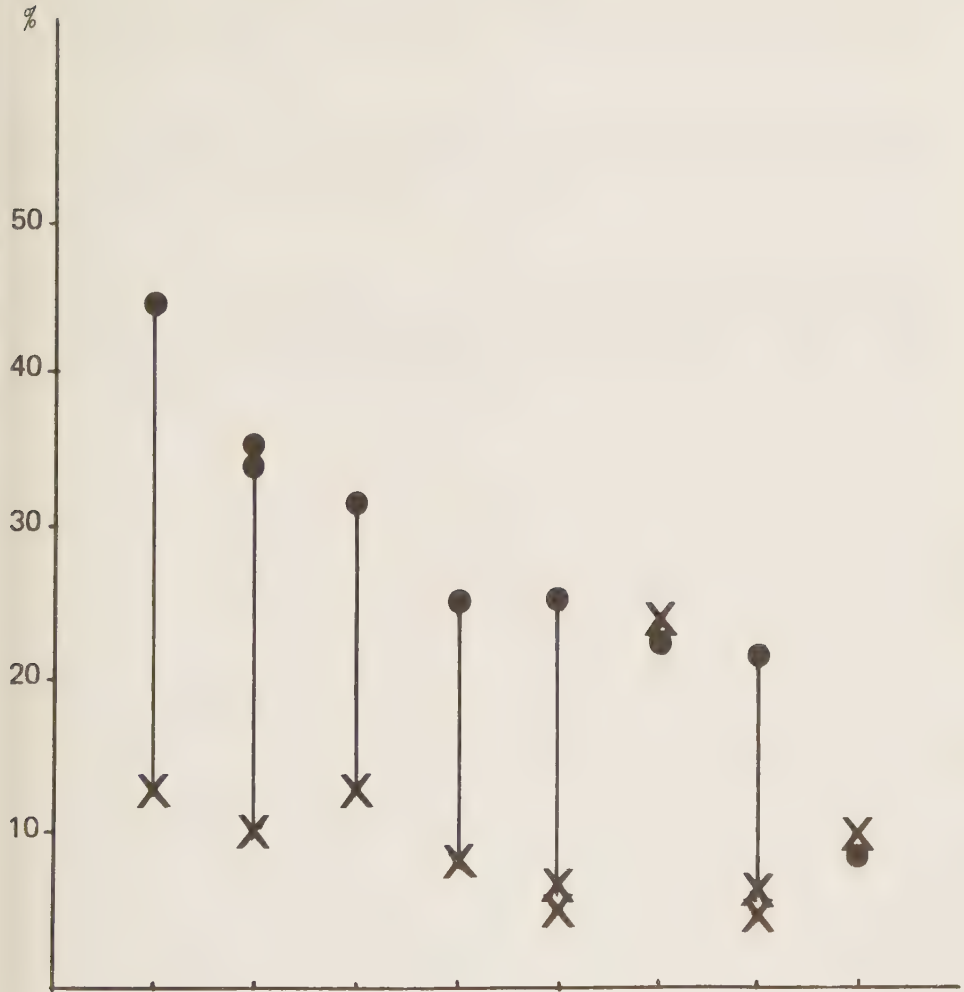


Fig. V Auto hémolyse

● Avant et X Après
Splénectomie

Cette poussée thrombocytaire est, en général, précoce, survenant au 2ème jour de l'intervention, et s'accroissant progressivement jusqu'à atteindre un chiffre en général inférieur à 1 million (30 % des malades) mais pouvant atteindre un maximum de 1,6 millions (1 cas).

On a assisté à des élévations plaquettaires tardives vers le 15ème jour ou la 3ème semaine, ce qui explique la surveillance du chiffre des plaquettes jusqu'à cette date.

La décroissance est ensuite lente, se faisant par paliers et s'étalant sur quelques semaines, le chiffre de base n'étant, en règle, pas affecté et semblable à celui observé avant l'intervention.

CONCLUSION

Les comparaisons que l'on peut faire avec d'autres anémies de type hémolytique et congénitale, telles que les hémoglobinopathies, montrent bien l'empirisme de la science médicale.

En effet, dans une affection telle que l'hémoglobinoase S (ou drépanocytose) on connaît la pathogénie moléculaire la plus intime de la maladie. On sait que la succession normale des acides aminés entrant dans la composition de la structure primaire de la globine n'est pas respectée. On sait à quel niveau exact cela se passe et quel acide aminé est en jeu.

Mais on ne dispose, par contre, malgré cette connaissance chimio-biologique pratiquement parfaite, d'aucune thérapeutique curative valable.

Dans le sujet qui nous intéresse, la sphérocytose héréditaire, on peut dire quasiment le contraire. En effet, si l'on a à notre disposition un traitement, sans doute palliatif, mais dont l'efficacité ne prête pas à discussion, on ne connaît pas encore, à l'heure actuelle, malgré les progrès de la génétique et de la biochimie moléculaire, le *primum movens* résultant de la transmission de la tare génétique.

Dans cet ordre d'idées, de très nombreuses recherches ont été entreprises depuis une dizaine d'années, aboutissant à une succession d'hypothèses. On avait d'abord pensé à une modification du métabolisme glucidique cellulaire puis à une atteinte des lipides et des phospholipides de la membrane.

Mais, celle qui reste la plus probable, mais non encore vérifiée, est l'altération d'une protéine fibrillaire de la membrane du globule rouge, entraînant des désordres de types structuraux d'une part et métaboliques

d'autre part, en particulier par l'intermédiaire du mécanisme de la pompe à sodium.

A l'issue de ce travail sur la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, il nous a semblé intéressant d'en rappeler les caractères fondamentaux et parmi ceux-ci, d'en souligner plus particulièrement quelques uns.

Du point de vue clinique, la maladie est, en règle, découverte entre 6 et 12 ans, mais il arrive que le diagnostic soit plus précoce, soit en raison d'un ictère néonatal intense et prolongé, soit à l'occasion d'une enquête familiale poussée.

Il arrive aussi que le diagnostic ne soit reconnu que tardivement, c'est le cas des formes frustres ou bien tolérées.

Il faut insister sur la rareté des signes secondaires ou d'accompagnement : ulcères de jambes, malformations diverses et, a contrario, sur la fréquence de l'association avec une lithiase biliaire, quelle qu'en soit la forme.

Du point de vue biologique, le bilan hématologique affirme le diagnostic :

- destruction globulaire : anémie, bilirubinémie, accessoirement fer sérique,
- régénération médulaire intense : réticulocytose périphérique, érythroblastose médullaire
- enfin, la tare érythrocytaire : microsphérocytose, diminution de la résistance osmotique.

Il faut ici insister sur l'importance diagnostique et thérapeutique que revêtent les examens isotopiques modernes.

Du point de vue thérapeutique, il est essentiel de rappeler et d'insister sur le fait qu'en dehors des formes frustres ou bien tolérées, la splénectomie doit être envisagée et conseillée dans tous les cas, hormi ceux où les examens isotopiques la contre-indiquent, ce qui est rare et en prenant les précautions sus-dites chez l'enfant. Dans ce cas précis du jeune enfant (moins de 4 ans), la splénectomie doit être pratiquée si l'expression clinique de la maladie l'exige.

La tolérance de l'intervention, la qualité des résultats obtenus et le pourcentage de guérisons ne permettent pas l'hésitation.

Vu, le Président de Thèse
Professeur J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Professeur MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BABBIT D.P.
Gallstones in children. Report of four cases.
Am. J. Dis. Child., 1956, 92, 5.
- 2 - BENHAMOU E.
Les aspects cliniques, hématologiques et thérapeutiques des
anémies hémolytiques génotypiques.
Rev. Prat. 1er jan. 1958, 8, n^o 1 25-33.
- 3 - BERNARD J.
Indications de la splénectomie.
Ent. de Bichat 1970 87-88.
- 4 - BERNARD J.
La maladie de Minkowski-Chauffard.
Les maladies du sang. 1958. 515-530.
- 5 - BERNARD J., BOIRON N., ESTAGER J.
Une grande famille hémolytique. Treize cas de maladie de
Minkowski-Chauffard observés dans la même fratrie.
Sem. des Hop. 1950, n^o 92 3741-3744.
- 6 - BERNARD J. BOIRON M., LEVY J.P.
La maladie de Minkowski-Chauffard du vieillard (à propos de
deux observations).
Nouv. Rev. Fran. d'Hématologie 1962 n^o 1 139-140.
- 7 - BERT J.M., BERNARD J.M., GARRIGUES J.M.
A propos de la lithiase de la maladie de Minkowski-Chauffard.
Arc. Mal. App. Dig. Nutr., 1960. 49, 1724.

- 8 - BERTOYE P.
Anémie hémolytique familiale, type Minkowski-Chauffard.
Déclenchement des accidents par le sevrage à 8 mois. Guérison
par splénectomie à 9 mois.
Pédiatrie, 1952, 41, n^o 2, 220-222.
- 9 - BOORMAN E., DODD E., LOUTET J.F.
Ictère hémolytique congénital et acquis.
Lancet. Juin 1946 912-914.
- 10 - BOUQUIER J., ALAGILLE D.
Les splénectomies d'indications hématologiques chez l'enfant.
Arch. Fran. Pédiat. 1966, 23, 1007.
- 11 - BILSKI-PASQUIER G.
Le risque infectieux après plénectomie chez l'enfant.
Sem. des Hop. 1965 41 n^o 6 342-345.
- 12 - BOUSSER J., ZITTOUN R.
Les splénectomies dans les anémies hémolytiques congénitales.
Hémostase. 1964, 4, n^o 2 167-171.
- 13 - CABANES J.
Contribution à l'étude des anémies hémolytiques constitutionnelles.
Thèse. Paris 1956 n^o 4.
- 14 - CAPESIUS C.
Contribution à l'étude de la maladie de Minkowski-Chauffard.
Thèse. Paris 1959.
- 15 - CHRISTENSEN B.E., HANSEN L.K.
Splenectomy in haematology. Indications, results and complications in 41 cases.
Scand. J. Haemat. 1970 n^o 4 247-260.
- 16 - CROSBY W.H.
Métabolisme de l'hémoglobine et des pigments biliaires dans la maladie hémolytique.
Am. J. Méd. 1955, 18, n^o 1, 112-122.

17 - CROSBY W.H.

L'anémie hémolytique non sphérocytaire héréditaire.
Blood. 1950. 5, n° 3 233-253.

18 - DACIE J.V.

L'anémie hémolytique.
Churchill édit. 1954 1er Vol.

19 - DAUSSEY J.

Les anémies hémolytiques et leur traitement.
Vie Méd. 1954, 35, n° 6 583-588.

20 - DEBAUCHEZ C.

Le problème des accidents infectieux après splénectomie chez l'enfant.
Sem. des Hop. 1968, 44, n° 6, 397-400.

21 - DEBRE R., LAMY N., Mlle BAUDRY.

Sur une famille atteinte d'ictère hémolytique congénital.
B.M. Soc. Méd. Hop. Paris 1926.

22 - DEBRE R., LAMY N., SEE G.

La maladie hémolytique congénitale.
Ann. Méd. 1936, 40, 251.

23 - DEREDEC D.

A propos de dix cas de maladie hémolytique de Minkowski-Chauffard.
Thèse Paris, 1966.

24 - DE VRIES S.I.

Indications for splenectomy.
Brit. J. Haemat. 1967, 1, n° 5, 803.

25 - DOCEY P., SARY B.

Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique.
Schwei. Méd. Wochenschr. 1945, n° 7, 154.

26 - FEISSINGER N., OLIVIER H.R., RAMADIER F.

La splénomégalie hémolytique familiale.
B.M. Soc. Méd. Hop. Paris 1933, 1189-1195.

- 27 - GILBERT A., CASTAIGNE J., LEREBoullet P.
De l'ictère familial. Contribution à l'étude de la diathèse biliaire.
B.M. Soc. Hop. Paris 27 juillet 1900, 948-959.
- 28 - GREEN T.W., GREEN W.S.
Hereditary spherocytosis with fatal complications.
Ann. of Int. Méd. 1961, 55, n° 1 55-57.
- 29 - GUATTRIN N.
Les hémopathies familiales (étude de 64 cas d'ictère constitutionnel dit hémolytique atypique).
Minerva Méd. 1950 n° 54, 815-821.
- 30 - GULLO A.
Anémie congénitale non sphérocytaire.
Pédiatrie 1958, n° 6, 1041-1050.
- 31 - HADEN R.J.
Le mécanisme de la fragilité accrue des érythrocytes dans l'ictère hémolytique congénital.
Amer. J. Méd. Scien. 1934 p. 44.
- 32 - HAYES D, SPURR C.
Post-splénectomie thrombocytosis.
Ann. of Int. Méd. 1963, 58, n° 2, 259-267.
- 33 - HORAN M., COLEBATCH J.H.
Relation between splenectomy and subsequent infection.
Arc. of Dis. in Child 1962, 37, n° 194, 398-414.
- 34 - JACOB H.S., JANDL J.H., BELL S.C., FILES N.M.
Increased cell's membrane permeability in the pathogenesis of hereditary spherocytosis.
J. Clin. Invest. 1964, 43, 1074.
- 35 - KOZAK P.
Modern concepts of the spleen and anemia.
The Lancet J, 1962, 82, n° 10, 435-438.

- 36 - LAMY M., CABANES J.
La maladie hémolytique héréditaire. Ictère hémolytique type Minkowski-Chauffard.
Rev. du Prat. 1958, 8, n^o 1, 15-22.
- 37 - LEBON P.
Maladie de Minkowski-Chauffard : signes, diagnostic, traitement.
Gaz. Méd. de France 1970, 77, 4773-4870.
- 38 - Mac ELFRESH A.E.
Congenital microspherocytosis.
Ped. Clin. of North Ame. 1962, 9, n^o 3, 665-671.
- 39 - MACPHERSON A.I.S., RICHMOND J.
The role of the spleen in congenital spherocytosis.
Ame. J. of Med. 1971, 50, n^o 1, 35-41.
- 40 - MARTONI L.
Une crise de myélo-aplasie érythroblastique au cours de la maladie de Minkowski-Chauffard.
Minerva Med. 1956, 47, n^o 57-58, 215-220.
- 41 - NAJEAN Y.
Indications et contre-indications de la splénectomie dans les affections hématologiques.
E.M.C. 1969 10 p.
- 42 - OLMER J., MONGIN M., CARCASSONNE Y.
Particularités du leucogramme après splénectomie dans l'ictère hémolytique de Minkowski-Chauffard.
Sem. Hop. Paris 1954, 30, n^o 3, 2287-2289.
- 43 - OWREN P.A.
L'ictère hémolytique congénital. Pathogénie de la crise hémolytique.
Blood 1948, 3, 231-248.
- 44 - SHAW A., DIAMOND L.K.
Infection after splenectomy.
New Engl. J. Med. 1967, 277, n^o 9, 493-494.

45 - TINOZZI F.P., ALVERI G.

Nouvelle contribution à l'étude des résultats et des suites de la splénectomie.

Minerva Chur. 1965, 201-207.

46 - WESTERMAN M.P., JENKINS J.L.

A splenunculus in hereditary spherocytosis.

Brit. J. of Haemat. 1968, 15, n° 2, 141-145.

47 - YOUNG L.E., ISSO M.J., PLATZER R.F.

Sphérocytose héréditaire : caractères cliniques, hématologiques et généraux de 28 cas.

Blood 1951, 6, n° 11, 1073-1098.

48 - IZRAEL V.

Maladie de Minkowski-Chauffard. Etude de 229 dossiers.

